

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**PARTICIPACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “JOSE
ELEUTERIO GONZALEZ” EN EL REGISTRO MULTICÉNTRICO
INTERNACIONAL APPRENTICE**

Por

DR. (A) Alejandra Gabriela Mendoza García

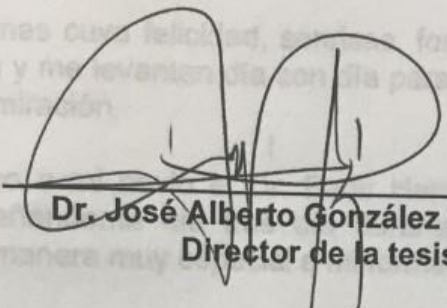
**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA Y ENDOSCOPIA
DIGESTIVA**

FEBRERO, 2018

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

PARTICIPACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO "JOSE ELEUTERIO GONZALEZ" EN EL REGISTRO MULTICÉNTRICO INTERNACIONAL APPRENTICE


Aprobación de la tesis:



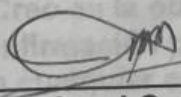
Dr. José Alberto González González
Director de la tesis



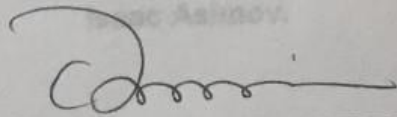
Dr. Héctor Jesús Maldonado Garza
Jefe del Servicio de Gastroenterología y Endoscopia digestiva



Dr. Francisco Javier Bosques Padilla
Coordinador de Investigación



Dr. Aldo Azael Garza Galindo
Coordinador de Enseñanza



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres y hermanos quienes son el pilar de mi vida y sin su soporte, consejo, compañía y amor incondicional no hubiese sido posible terminar esta etapa profesional.

Mis sobrinas cuya felicidad, sonrisas, fortaleza y muestras de cariño, me acompañan y me levantan día con día para continuar siendo un ejemplo digno de su admiración.

Agradezco a mi novio el Dr. Badir Hernández Velázquez, quien ha estado acompañándome día tras día durante mi residencia y quien ha contribuido de manera muy especial a mi formación.

Al resto de mi familia de quienes siempre he recibido calor humano y enormes satisfacciones, Catita, Nena, Agüita, Hugo, Adrián, Javier y Alejandro. Siempre están en mi corazón.

A mis amigos y compañeros, los que llegaron y los que se han ido, gracias por todas sus enseñanzas. Espero seguir aprendiendo de y con ustedes.

A mis Maestros que han trabajado conmigo y me han enseñado de diferentes maneras durante todo este camino, también les agradezco infinitamente.

“Creo en la evidencia. Creo en la observación, las mediciones, el razonamiento y la confirmación por medio de observadores independientes. Crearé en cualquier cosa, sin importar que tan loca o ridícula, si hay evidencia que la soporte. Mientras más loca y más ridícula, eso sí, más firme y sólida tendrá que ser la evidencia”.

Isaac Asimov.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	4
Capítulo III	
3. ANTECEDENTES	16
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	18
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	19
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	30
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	36
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	42

Capítulo IX

9. ANEXOS (ejemplo)	
9.1 Score APACHE II	43
9.2 Puntaje SRIS	44
9.3 Propuesta.	45

Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA	46
-----------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	51
----------------------------------	----

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico Página

1. Imagen de la aplicación REDCap en línea	28
2. Imagen de porcentaje de pacientes según género	31
3. Imagen de la etiología de PA en porcentaje	32
4. Porcentaje de pacientes con PA biliar sometidos a CPRE	33
5. Porcentaje de pacientes con PA biliar sometidos a colecistectomía en el mismo internamiento.....	33
6. Porcentaje según gravedad de la PA	34
7. Porcentaje de pacientes según IMC	35

LISTA DE ABREVIATURAS

APPRENTICE: Registro de Pancreatitis Aguda para Examinar Terapias Novedosas en la Experiencia Clínica

PA: Pancreatitis Aguda

CPRE: Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

TACC: Tomografía Axial Computarizada Contrastada

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

mmHg: Milímetros de Mercurio

RPM: Respiraciones Por Minuto

PaO₂: Presión alveolar de Oxígeno

pH: Potencial de hidrógeno

mg/dL: miligramos por decilitro.

ml/kg: mililitros por kilogramo

BUN: Nitrógeno de la Urea en Sangre

CAPER: Alianza Colaborativa para la Educación Pancreática e Investigación

IMC: Índice de Masa Corporal

REDCap: Research Electronic Data CAPture

CAPÍTULO 1

RESÚMEN

Dra. Alejandra Gabriela Mendoza García

Febrero, 2018

Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario

Título: Participación del Hospital Universitario “José Eleuterio González” en el registro multicéntrico internacional APPRENTICE (registro de pancreatitis aguda para examinar terapias novedosas en la experiencia clínica).

Candidato al grado de MEDICO SUBESPECIALISTA en Gastroenterología y Endoscopía digestiva.

Área de Estudio: Páncreas.

Justificación y Método de Estudio: Se ha formado un consorcio internacional de 21 Hospitales en América, Europa y Asia, para mejorar el entendimiento de la historia natural de la pancreatitis aguda (PA). El Hospital Universitario es uno de los 2 centros mexicanos que ha participado exitosamente en el proyecto. Con esto, se ha creado una plataforma de

datos, que en un futuro, servirá para realizar ensayos clínicos aleatorizados. El registro APPRENTICE se formó en julio del 2014. Se desarrollaron cuestionarios detallados en la red y manejados por medio de la aplicación REDcap (Research Electronic Data CAPture) para capturar información prospectivamente en cuanto a demografía, etiología, historia de la enfermedad, estrategias de manejo y resultados de los pacientes afectados.

Resultados: Entre Noviembre del 2015 y Octubre del 2017 se realizó la recolección de pacientes en todo el mundo. Se han captado 1612 casos de PA. El Hospital Universitario “José Eleuterio González” incluyó 96 casos, contribuyendo con el 30% del total de Latinoamérica (5 instituciones) y 6% del total. La población capturada tenía una edad media de 35 años, siendo el 69.8% del género femenino. La obesidad en cualquiera de sus grados se encontró en el 28.57%. La etiología más común fue la biliar con un 77.1% de los casos, seguida por la secundaria a hipertrigliceridemia en un 11.5% de los casos. La comorbilidad más común fue diabetes con un 15.62% de los casos. El tabaquismo se encontró en el 17.7% de la población y el alcoholismo activo en el 22.9%. En cuanto a la historia natural y severidad, el 79.9% de los casos correspondió a pancreatitis leve, seguida por la moderada en 13.5% y por último un 7.3% de pacientes con PA severa, además, en nuestra población la mortalidad fue de 0. El porcentaje de pacientes con necrosis pancreática fue de 7.29%. Los pacientes complicados con infección fueron un 11.48% del total.

Conclusiones: El Hospital Universitario ha contribuido activamente en el registro internacional APPRENTICE. Este consorcio de centros en todo el mundo, ha demostrado que es fácilmente posible construir un registro grande, prospectivo y multicéntrico para el estudio de la PA. El análisis de los datos recolectados puede proveer un mejor entendimiento de la PA y APPRENTICE, servirá como plataforma futura para ensayos clínicos aleatorizados.

CAPÍTULO 2

INTRODUCCIÓN

2.1 Generalidades de Pancreatitis aguda (PA)

La Pancreatitis aguda (PA) es la enfermedad del aparato digestivo que genera más ingresos hospitalarios. Consiste en la inflamación aguda de la glándula pancreática. El espectro clínico de la enfermedad es muy amplio: la mayoría de los pacientes sigue un curso muy leve, pero en aproximadamente un tercio de los casos la evolución es tórpida, con elevada morbilidad y una no despreciable mortalidad. Este curso clínico desfavorable se debe al desarrollo, en algunos pacientes, de complicaciones locales y/o sistémicas.

2.2 Epidemiología y Fisiopatología de la PA

La incidencia anual global de la PA, se ha estimado de 13 a 45 por cada 100,000 habitantes y ha aumentado sustancialmente en todo el mundo.(1) El número de admisiones hospitalarias relacionadas con PA se ha duplicado en las últimas 3 décadas y actualmente es una de las principales causas gastrointestinales de hospitalización con un costo anual de más de 2.6 billones de dólares americanos en los Estados Unidos.(2-4) Es la causa gastrointestinal más importante de hospitalización en los Estados Unidos.

La obstrucción pancreática, sin importar el mecanismo, conlleva al bloqueo de la secreción pancreática. A partir de esto, se obstaculiza la exocitosis de los gránulos de zimógeno desde las células acinares. Los gránulos de zimógeno coalescen con los lisosomas y forman vacuolas autofágicas que contienen una mezcla de enzimas digestivas y lisosomales. La enzima lisosomal catepsina B, puede activar la conversión de tripsinógeno a tripsina.(5) La acumulación resultante de tripsina en las vacuolas, puede activar una cascada de autodigestión.(6) El daño acinar por el proceso autodigestivo, provoca una respuesta inflamatoria con infiltración de neutrófilos, macrófagos, citocinas como Factor de Necrosis Tumoral (FNT), interleucina (IL) 1, 6 y 8 dentro del parénquima pancreático.(7) Se ha demostrado que esta cascada inflamatoria puede iniciar independiente de la activación de tripsinógeno en algunos modelos experimentales.(6) Cualquiera que sea el estímulo para la activación inflamatoria, en algunos casos ésta es tan severa, que se produce falla multiorgánica y sepsis, ésta última asociada a la translocación bacteriana desde la luz intestinal hacia la circulación.

2.3 Etiología de la PA

La PA es una condición que puede ser originada por múltiples condiciones siendo la obstrucción ampular por litiasis la causa más común. El mecanismo

por el cual el paso de los litos induce pancreatitis no se conoce, sin embargo se piensa que el reflujo biliar hacia el ducto pancreático y la obstrucción transitoria del ámpula durante el paso de los litos o edema puede originar el problema.(8) El alcohol es responsable por aproximadamente el 30% de los casos de PA en los Estados Unidos.(9) Aproximadamente el 10% de los alcohólicos desarrollará ataques de PA. El alcohol puede incrementar la síntesis de enzimas pancreáticas por las células acinares(10) y además se piensa que aumenta la sensibilidad a la colecistocinina.(11) La hipertrigliceridemia mayor de 1000 mg/dL puede precipitar ataques de PA aunque la patogénesis no se encuentra bien dilucidada.(12-14) Otra causa común es aquella relacionada con la CPRE. Se diagnostica si hay hiperamilasemia con dolor abdominal persistente acompañado de náusea y vómito. Ocurre en alrededor del 3% de los pacientes a los que se les realiza CPRE diagnóstica y 5% en las terapéuticas.(15) La hipercalcemia también origina pancreatitis aunque en menor incidencia. Otras causas incluyen las mutaciones genéticas, fármacos, infecciones, toxinas, trauma, páncreas divisum, vasculitis, aterosclerosis entre otras.

2.4 Clasificación de la PA.

Según la clasificación de Atlanta, la PA puede dividirse en dos categorías amplias:(16)

- PA intersticial, la cual se caracteriza por la inflamación aguda del parénquima pancreático y los tejidos peripancreáticos, pero sin necrosis tisular reconocible.
- PA necrotizante, la cual se caracteriza por inflamación asociada a necrosis del parénquima pancreático y/o necrosis peripancreática.

Según la severidad, la PA se divide según lo siguiente:

- Leve: se caracteriza por la ausencia de falla orgánica y complicaciones locales o sistémicas.
- Moderadamente severa: se caracteriza por falla orgánica menor de 48 horas y/o complicaciones locales.
- Severa: se caracteriza por falla orgánica persistente (mayor de 48 horas) que puede incluir uno o múltiples órganos.

2.5 Evaluación de la severidad de la enfermedad

En la evaluación inicial, la severidad de la PA debe ser evaluada por examen clínico para identificar las pérdidas tempranas de fluido, falla orgánica (particularmente cardiovascular, respiratoria o renal). La medida del score de APACHE II (anexo 1) y el score de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (anexo 2).(17-19)

Aunque la medición de la amilasa y lipasa es útil para el diagnóstico de PA, las mediciones seriadas en estos pacientes no son útiles para predecir severidad, pronóstico o para cambiar el tratamiento.

La TACC no se recomienda en la presentación inicial en pacientes con PA, al menos que haya duda diagnóstica, ya que no ha demostrado mejorar los resultados clínicos y la visualización completa de necrosis pancreática y/o peripancreática puede observarse mejor hasta después de las 72 horas del inicio de la PA.(20) Muchos sistemas para predecir la severidad de la PA basados en hallazgos clínicos, paraclínicos y marcadores serológicos pueden utilizarse en 24 a 48 horas después del inicio y no han mostrado ser superiores al SRIS o APACHE II.

Las indicaciones para monitoreo en UCI(17, 20) se reserva para pacientes con PA severa o aquellos con PA y pulso menor de 40 lpm o mayor de 150 lpm; presión arterial sistólica menor de 80 mmHg o media menor de 60 mmHg o diastólica mayor de 120 mmHg; frecuencia respiratoria mayor de 35 rpm; sodio sérico menor de 110 o mayor de 170 mmol/L; potasio sérico menor de 2 y mayor de 7 mmol/L; PaO₂ menor de 50 mmHg; pH menor de 7.1 o mayor de 7.7; glucosa sérica mayor de 800 mg/dL; calcio sérico mayor de 15 mg/dL: anuria y coma.

Otras indicaciones de monitoreo intensivo en UCI son: APACHE II mayor de 8 en las primeras 24 horas de admisión; SRIS durante más de 48 horas; hematocrito mayor de 44%, BUN mayor de 20 mg/dL o creatinina mayor de 1.8 mg/dL; edad mayor de 60 años; enfermedad cardíaca, pulmonar subyacente; obesidad.

2.6 Manejo inicial

- **Fluidoterapia**

Es necesaria la hidratación agresiva con una tasa de 5 a 10 mL/kg por hora de una solución salina cristalóide isotónica a todos los pacientes con PA, mientras no existan comorbilidades cardiovasculares, renales u otras que no permitan la fluidoterapia agresiva. En pacientes con depleción severa manifestada como hipotensión y taquicardia, es necesaria una mayor velocidad de infusión a una tasa de 20 mL/kg de hidratación intravenosa en un periodo de 30 minutos, seguida de 3 mL/kg por hora de 8 a 12 horas.

Los requerimientos de hidratación deben de ser reevaluados en intervalos frecuentes en las primeras 6 horas de la admisión y en las siguientes 24 a 48 horas. La tasa de infusión debe de ajustarse según la evaluación clínica, hematocrito y BUN.(21) La sustitución adecuada de fluido puede observarse como una mejoría en los signos vitales y gasto urinario, además de reducción del hematocrito y BUN en las 24 horas posteriores al

ingreso, sobre todo si se encontraban elevados. El monitoreo del BUN es particularmente importante, ya que el BUN al ingreso y el cambio durante las primeras 24 horas de la hospitalización, predice mortalidad.(22)

En las etapas iniciales de la PA, la sustitución de fluido se ha asociado con una reducción de la mortalidad y morbilidad.(20) Hay evidencia de que la resucitación con Ringer lactato puede reducir la incidencia de SRIS en comparación con solución salina.(21)

La hidratación inadecuada puede provocar hipotensión y necrosis tubular aguda.(22) La hemoconcentración persistente a las 24 horas se ha asociado con el desarrollo de pancreatitis necrotizante.(23) La pancreatitis necrotizante puede resultar en fuga vascular con incremento de líquido en el tercer espacio y empeoramiento de la hipoperfusión pancreática.(24) Sin embargo, es importante limitar la resucitación principalmente a las primeras 24 a 48 horas ya que posterior a ese periodo, la resucitación vigorosa se asocia con un incremento en la necesidad de intubación y de síndrome compartamental abdominal.

- Control del dolor

El dolor abdominal es el síntoma predominante de la PA y debe de ser tratada con analgésicos ya que el dolor incontrolado puede contribuir a la inestabilidad hemodinámica.

Los opioides son seguros y efectivos para proveer control del dolor en los pacientes con PA. Generalmente se requieren opioides intravenosos.(25)

- Monitoreo

Los pacientes con PA deben de monitorizarse cercanamente en las primeras 48 horas. Los pacientes con falla orgánica necesitarán prolongación del monitoreo estrecho.

Signos vitales, gasto urinario, electrolitos incluyendo calcio deben de monitorizarse las primeras 72 horas ya que es común la hipocalcemia en la PA. La glucosa sérica es monitorizada cada hora en pacientes con PA severa.

- Nutrición

La mayoría de los pacientes pueden reiniciar la dieta dentro de la primera semana. El soporte nutricional puede requerirse en los pacientes con PA severa y generalmente inician la nutrición en los 5 a 7 días posteriores.

La vía enteral es preferible a la nutrición parenteral para todos los pacientes, incluyendo aquellos con pancreatitis moderada y severa que no pueden tolerar la dieta oral. Es posible iniciar la dieta por medio de sondas enterales.(26)

La nutrición enteral ayuda a mantener la barrera intestinal y previene la traslocación bacteriana desde el intestino. Otra ventaja de la nutrición enteral es el evitar las complicaciones asociadas con la nutrición parenteral, incluyendo aquellas secundarias al acceso venoso e infecciones sanguíneas. La nutrición parenteral debe iniciarse sólo en pacientes que no toleran la dieta enteral.

- Antibióticos.

Un porcentaje de 20% de los pacientes desarrollan infección extrapancreática, esto se asocia con mortalidad aumentada.(27, 28) Cuando una infección es sospechada, se deben de iniciar los antibióticos pertinentes y realizar los cultivos necesarios.

El uso de antibióticos profilácticos no se recomienda en los pacientes con PA sin importar la severidad o el tipo de pancreatitis.

- Otras terapias.

La pentoxifilina es un inhibidor de la fosfodiesterasa que se ha utilizado en el tratamiento de PA. En un estudio aleatorizado de 28 pacientes con PA se asignaron a pentoxifilina vs placebo. Aquellos con pentoxifilina tienen menos admisiones a la UCIA.(29)

2.7 Manejo de complicaciones.

Los pacientes con PA moderada o severa, signos de sepsis o deterioro clínico posterior a las 72 horas de la presentación, deben someterse a un TACC para detectar la presencia de necrosis pancreática y extrapancreática además de complicaciones locales. Aquellos pacientes con falla orgánica persistente y complicaciones locales extensas deben de ser transferidos a centros con experiencia.(17)

- **Complicaciones locales**

Las complicaciones locales incluyen colecciones de fluido peripancreático agudas, pseudoquiste pancreático, colección necrótica aguda y necrosis amurallada. Aquellos con colecciones agudas peripancreáticas y colecciones agudas necróticas pueden desarrollarse en menos de 4 semanas posterior al inicio. El pseudoquiste y necrosis amurallada se desarrollan generalmente posterior a las 4 semanas.

- a) **Colección peripancreática aguda.** Las colecciones de fluido generalmente se desarrollan en la fase temprana de la pancreatitis. No tienen pared bien definida y permanecen generalmente asintomáticas. Pueden resolverse sin necesidad de drenaje en los próximos 7 a 10 días con sólo 6.8% persistiendo más allá de las 4 semanas.(30)

- b) Pseudoquiste pancreático. Es una colección de fluido con una pared bien definida, usualmente fuera del páncreas con mínima o nada de necrosis. Ocurren generalmente posterior a las 4 semanas de inicio de la PA edematosa.(17)
- c) Colección necrótica aguda y necrosis amurallada. Se manifiesta como necrosis que envuelve el páncreas y los tejidos peripancreáticos. La necrosis puede resultar en una colección necrótica aguda que contiene cantidades variables de fluido y necrosis pero no tiene una pared definida o necrosis amurallada que consiste en una colección madura, rodeada de una cápsula de necrosis pancreática y/o peripancreática que ha desarrollado una pared inflamatoria bien definida. Ambas colecciones inicialmente son estériles pero se pueden infectar.(17)
- d) Necrosis infectada: Es la causa principal de morbi-mortalidad en los pacientes con PA necrotizante. Aproximadamente 1/3 de los pacientes con necrosis desarrollarán infección. No hay correlación entre la extensión de la infección y el riesgo de infección. Generalmente se observa en los siguientes 10 días del inicio de la PA. La mayoría de las infecciones son monomicrobianas por gram negativos. Cuando hay sospecha de infección se deben de iniciar

empíricamente sin aspiración ni cultivo, sin embargo en aquellos que fallan en mejorar, es necesario realizar necrosectomía. En aquellos pacientes estables, se intenta retardar la necrosectomía al menos 4 semanas. Se puede realizar endoscópica o percutánea y la quirúrgica sólo se utiliza cuando hay falla del abordaje previo.(20)

CAPÍTULO 3

ANTECEDENTES

La implementación en la práctica clínica de la resucitación por medio de hidratación intravenosa dirigida por metas, cuidado intensivo de la falla orgánica, optimización nutricional, antibióticos que penetran el tejido pancreático, las técnicas mínimamente invasivas para la desbridación pancreática y un abordaje de menor a mayor, ha contribuido a la disminución de la fatalidad relacionada con PA, en los últimos 40 años.(1-3) Muchas terapias farmacológicas se han probado en estudios clínicos aleatorizados y han fallado en ofrecen beneficios significativos en la PA.(31-34)

La investigación de otros tratamiento experimentales se ha confinado a estudios pequeños pre y clínicos.(35-38) Como consecuencia, no existe un fármaco específico para mitigar las complicaciones locales y sistémicas en PA.(39) Con el descubrimiento de nuevas terapias en blancos moleculares clave en la PA, se espera el advenimiento de nuevas drogas experimentales y específicas. (40) Por lo tanto, es fundamental una red multicéntrica y colaborativa, para trasladar el desarrollo experimental de nuevos fármacos en ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

Con la meta de servir como plataforma para examinar nuevas terapias para PA, se ha organizado el “registro de pancreatitis aguda para examinar terapias novedosas en la experiencia clínica” (APPRENTICE). Para lograr el objetivo, se ha reconocido la necesidad de crear un registro electrónico prospectivo que incluya los datos de centros internacionales de gran volumen con experiencia en enfermedades pancreáticas, para describir las corrientes actuales en demografía, factores de riesgo, perfil clínico, patrones de tratamiento y resultados de los pacientes con PA alrededor del mundo. Además, el establecimiento de esta colaboración internacional única, permitirá utilizar la plataforma para ensayos clínicos aleatorizados que puedan trasladar nuevas terapias en menos tiempo y con una población diversificada. También puede servir como almacén de datos proteómicos y genómicos en pacientes con PA.

Nuestro conocimiento de la historia natural y la predicción de gravedad de la enfermedad es limitado. Muchos de los estudios prospectivos publicados contienen pacientes de un solo centro, con tamaños muestrales pequeños. Una base de datos internacional, supondría una herramienta clave en el avance en el conocimiento de la PA.

CAPÍTULO 4

OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

1. Evaluación de la historia natural de la pancreatitis aguda.

4.2 Objetivos Específicos

1. Evaluación de la predicción de gravedad, factores de riesgo.
2. Evaluación de las diferentes clasificaciones de gravedad.
3. Evaluación del manejo y de la evolución según las diferentes áreas geográficas mundiales.
4. Referenciar al Hospital Universitario “José Eleuterio González” como una institución con experiencia en enfermedades pancreáticas.
5. Utilizar la aplicación REDCap y evaluar su uso para próximos protocolos en el Hospital Universitario.

CAPÍTULO 5

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Multicéntrico, prospectivo, abierto y sin predicción de tamaño muestral.

5.2 Criterios de inclusión

- Todo paciente con pancreatitis aguda
 - a) Dolor abdominal típico
 - b) Amilasa y/o lipasa por encima de 3 veces el límite superior.
 - c) Prueba de imagen compatible
- Edad igual o mayor de 18 años

5.3 Criterios de Exclusión

- Pancreatitis traumática
- Duración de cuadro mayor de 7 días
- Pancreatitis crónica
- Cáncer de páncreas

5.4 Criterios de eliminación

- Paciente que no quiera cooperar para la recolección de datos.

5.5 Desarrollo de APPRENTICE y los centros participantes

La idea de iniciar un registro prospectivo se desarrolló durante el PancreasFest del año 2014 en Pittsburgh, PA, EU., con el patrocinio de la Alianza Colaborativa para la Educación pancreática e Investigación (CAPER, siglas en inglés). Los miembros de APPRENTICE se contactaron por correo electrónico, teleconferencias, reuniones en vivo en los congresos y conferencias de gastroenterología.

Los requerimientos iniciales de cada centro para participar en APPRENTICE, incluyeron una carta del comité de ética de cada centro y un acuerdo firmado por cada institución. Se han incluido 21 centros de 3 continentes. El Hospital Universitario “José Eleuterio González” cumplió con los requisitos para ingreso desde el año 2014.

5.6 Recolección de pacientes y evaluación clínica.

Cada centro recluta pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Los investigadores locales de cada institución son responsables de identificar a los pacientes con PA durante su admisión hospitalaria. La metodología para la detección rápida de los candidatos puede variar dependiendo del centro. Por lo tanto, la cohorte prospectiva APPRENTICE, representa una fracción de todos los pacientes admitidos en cada lugar, dependiendo de los recursos disponibles en cada sitio.

En el Hospital Universitario “José Eleuterio González”, la captura de pacientes se realizó de la siguiente forma:

- El Departamento de Medicina Interna (en Urgencias o en la Sala de internamiento) reportaba al Equipo de investigación (vía telefónica o personalmente) sobre los pacientes ingresados por Pancreatitis Aguda.
- De igual manera, se realizaba búsqueda intencionada de nuevos pacientes en las áreas ya mencionadas.
- Se valoraba cada paciente para detectar aquellos que cumplieran los criterios de inclusión.

5.7 Desarrollo de los cuestionarios

En el otoño del 2014 se realizaron borradores de los cuestionarios y se mostraron a cada centro involucrado, con el fin de involucrar a cada centro en la realización. Las pláticas se realizaron por medio de conferencias electrónicas. Posteriormente se realizó una fase piloto de 4 meses. Los cuestionarios se actualizaron hasta la versión final, la cual fue aprobada antes del inicio de la primera fase. Datos sobre demografía, etiología, historia

previa, comorbilidades, características clínicas, marcadores tempranos de pronóstico, clasificación de la severidad, utilización de los recursos, estrategias de tratamiento y el curso hospitalario se organizaron en un total de 260 variables. La recolección anónima de datos se realizó prospectivamente por cada investigador o coordinador en cada sitio, basados en la interacción con cada paciente y la revisión de expedientes clínicos.

Además, los pacientes se contactaron de 60 a 120 días después del ingreso para un cuestionario de seguimiento, agregando aproximadamente 30 variables al registro. Esto se realizó durante consulta o por llamada telefónica. El cuestionario de seguimiento se basa en ataques recurrentes de PA, la necesidad de intervención tardía y el potencial desarrollo de complicaciones relacionadas con la PA.

5.8 Cuestionarios

- Demografía, historia y etiología.

Incluye edad, sexo, raza, peso, altura, IMC, circunferencia de cintura. Se clasificó la historia de tabaquismo como negativa (menos de 100 cigarrillos o 5 paquetes en la vida), fumador antiguo (antes de 6 meses de la entrevista), fumador actual (dentro de los 6 meses de la entrevista). Los años totales de tabaquismo y el número promedio de cigarrillos se incluyó. El consumo de alcohol se clasificó como nunca (menos de 20 tragos en la vida), suspendido

(no bebidas alcohólicas en los últimos 6 meses), y actual (alcoholismo activo en los últimos 6 meses). Además, se incluyó el número promedio de bebidas a la semana, los años totales de consumo de alcohol y la fecha del último consumo.

En la sección de historia personal, se incluyó información de episodios previos de PA, incluyendo el número, el nivel de trigliceridemia de base y el antecedente de colecistectomía previa. Las comorbilidades se midieron según el índice de Charlson. Se interrogó por familiares con historia de PA o pancreatitis crónica y fibrosis quística. Cualquier uso de estatinas, antiinflamatorios no esteroideos dentro de la última semana o alguna otra medicación reciente.

Las fechas del inicio de síntomas y de la admisión hospitalaria inicial. Si el paciente es transferido de otro hospital y la fecha de dicho traslado. La etiología de la PA se clasificó como biliar, alcohólica, idiopática, asociada a hipertrigliceridemia, posterior a CPRE, u otra. Una etiología secundaria también se incluyó en aquellos casos de coexistencia. El tiempo de captura del nivel de triglicéridos también se registró, además del nivel más alto dentro de las primeras 48 horas de la presentación al hospital.

- Marcadores de severidad, admisión hospitalaria y resultados.

Se registraron los signos vitales, intensidad del dolor según escala visual, hallazgos físicos, y marcadores de laboratorio (conteo de leucocitos,

hematocrito, creatinina, nitrógeno de la urea sanguíneo y lipasa sérica) se obtuvieron al ingreso y al día 1,2 y 7. En los pacientes que cumplieron criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), el tiempo de inicio y la duración según sea mayor o menor de 48 horas también fueron registrados. La admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI), además de la razón de la admisión a la UCI, el tiempo de estancia y la mortalidad en la UCI se incluyeron. El tiempo total de estancia hospitalaria y la mortalidad en la hospitalización. La causa de muerte se clasificó como relacionada o no relacionada con la PA. La perspectiva del paciente de acuerdo a su estancia, se interrogó con base a que tan frecuente se sintieron tratados con cortesía y respeto y qué tan bien se controló su dolor. Las respuestas posibles fueron nunca, algunas veces, generalmente y siempre.

La severidad de la PA se definió según la clasificación revisada de Atlanta y la clasificación basada en determinantes. La definición de falla orgánica se realizó según el sistema de Marshall modificado. El tiempo del inicio de la falla orgánica, el primer sistema que falló y la duración de la falla orgánica fueron registrados. Los datos de la falla cardiovascular (presión sistólica menor de 90 mmHg que no responde a fluidoterapia, pH menor de 7.3, o el uso de inotrópicos), la falla respiratoria (PaO_2/FiO_2 menor de 300, o la necesidad de intubación), falla renal (creatinina sérica mayor a 1.8 mg/dL o mayor de 69 micromol/L, o la necesidad de hemodiálisis) fueron registrados. El uso de TACC durante la admisión o dentro del primer mes fue incluido. La

TACC realizada más cerca al 7mo. Día de admisión se incluyó para clasificar el páncreas por imagen como normal, PA intersticial o PA necrotizante. La extensión de la necrosis pancreática se incluyó según fuera menor de 30%, entre 30 y 50% y mayor de 50%, y los hallazgos de necrosis peripancreática. Si la necrosis pancreática se convierte en necrosis amurallada también se incluyó, con el tiempo preciso del hallazgo y el diámetro mayor de la colección en centímetros. Cualquier diagnóstico de necrosis pancreática infectada o infección extra pancreática durante la hospitalización.

- Manejo temprano y tardío.

Se registraron los datos de la fluidoterapia intravenosa temprana durante la admisión, el tipo y volumen total en mililitros de fluido recibido en las primeras 6 y 24 horas. El uso de opioides, la ruta de administración, el tipo de opioide, la dosis y otros analgésicos utilizados durante el día 1, 2, 3 y 7. El día total de uso de opioides. El tipo, ruta, duración, tolerancia de la alimentación, además del segundo y tercer intento de alimentación. La tolerancia oral se define como aquellos pacientes que logran ingerir sus alimentos por más de 24 horas. La intervención pancreática se clasifica como temprana (dentro de las 2 semanas del ingreso) y tardía (después de las 2 semanas del ingreso). Se registraron datos según el tipo de intervención (drenaje, drenaje/desbridación) y el método (laparotomía, cirugía mínimamente invasiva, intervención percutánea o endoscópica) de la intervención. Los datos de las intervenciones tempranas y tardías. La

realización de CPRE o colecistectomía durante el internamiento y la indicación de la CPRE. La fecha de cada procedimiento.

- Seguimiento.

Se realizaron esfuerzos para contactar a los pacientes del estudio cerca del día 90 posterior al egreso. Dolor, intensidad del dolor basado en escala visual, frecuencia del dolor (número de episodios en los últimos 7 días), náusea/vómito en los últimos 7 días del contacto. Cambios en el patrón de tabaquismo y alcoholismo. Se preguntó sobre si se continuó con la ingesta de bebidas alcohólicas, el número promedio de bebidas a la semana y el número de días a la semana con consumo. Se registró si continuaban con tabaquismo activo y el número de cigarrillos por día. Para investigar el curso clínico, se preguntó si los pacientes acudieron a emergencias o se ingresaron al hospital debido a síntomas de PA o si desarrollaron nuevo episodio documentado de PA, diabetes de nuevo inicio o esteatorrea franca. El uso de medicamentos como antidiabéticos orales, insulina y enzimas pancreáticas también fue interrogado. Se preguntó a los pacientes si se realizó colecistectomía posterior al primer ingreso.

5.9 Manejo de la base de datos e inicio del estudio

Todos los pacientes se ingresaron de manera prospectiva y se almacenaron en la aplicación REDCap por el personal de cada institución. REDCap es un programa utilizado frecuentemente para investigación clínica,

básica y translacional. Este nuevo software permite el acceso colaborativo en los diferentes centros de todo el mundo. Para asegurar la confidencialidad, cada información es registrada anónimamente y se asigna un código de estudio antes de ingresarla a la REDCap. Cada forma electrónica es accesible sólo para los miembros aprobados por el comité de ética de cada hospital, quienes tienen un nombre de usuario y contraseña para la aplicación. Cada entrada contiene códigos de validación en tiempo real, chequeo de integridad y otros mecanismos para asegurar la calidad de los datos. Los datos se guardan en el sitio coordinador de REDCap en la Universidad de Pittsburgh. Un equipo de monitoreo de la calidad de los datos registrados en el centro de coordinación verifica la calidad de los registros, identifica discrepancias, elimina pacientes duplicados y provee aclaraciones a los distintos centros para optimizar la inclusión de información. Posterior a solicitar el ingreso al consorcio REDCap, se desarrolló la base de datos electrónica dentro de REDCap para el proyecto APPRENTICE. Utilizando este prototipo, se probó en un piloto de 4 meses. REDCap ofrece muchas otras ventajas. Mientras facilita algo del trabajo estadístico, también permite la exportación de datos para su uso con paquetes estadísticos comunes. Provee un almacén para guardar y compartir documentos. Este software no tiene ningún costo, lo que permite realizar proyectos no patrocinados e iniciados por el propio investigador interesado, como APPRENTICE.

Gráfico 1.- Visualización de la aplicación REDCap en línea

University of Pittsburgh

CAPER Acute Pancreatitis Registry

Record Home Page

The grid below displays the form-by-form progress of data entered for the currently selected record. You may click on the colored status icons to access that form/event.

Choose action for record

Record ID 459-1
Hospital Universitario, Monterrey, Nuevo León, México

Legend for status icons:

- Incomplete
- Incomplete (no data saved)
- Unverified
- Partial Survey Response
- Complete
- Completed Survey Response

Data Collection Instrument	Event 1	Follow up
Inclusion/Exclusion Criteria	Complete	
Demographics	Complete	
On Admission	Complete	
At 24 hours	Complete	
At 48 hours	Complete	
At 72 Hours	Complete	
On day 7	Complete	
At discharge	Complete	
Follow up		Complete

El análisis de APPRENTICE y el comité de publicación ha desarrollado guías de autoría que se han aprobado por todos los centros participantes. Los investigadores de cada sitio que quieran utilizar el registro para responder una pregunta específica han introducido sus propuestas para el análisis y posterior publicación. El hospital universitario incluyó una propuesta para validar el score de Harmless para determinar los pacientes con bajo y alto riesgo con PA. Dicha propuesta ya fue aprobada por el comité y se analizará al terminar la recolección de datos.

5.10 Análisis estadístico

Hasta el momento el análisis de la primera fase de APPRENTICE se está realizando por el comité de análisis de APPRENTICE, aún estamos en espera de los resultados. Por nuestra parte, se realizó el análisis descriptivo de la población de este Centro.

CAPITULO 6

RESULTADOS

En esta primera fase de recolección, se acumularon internacionalmente un total de 1,612 casos de PA. Europa contó con 409, India 365, América latina 325, Norteamérica 512. Participaron 21 centros incluyendo el Hospital Universitarios “José Eleuterio González”. Nuestro centro incluyó 96 casos, contribuyendo con el 30% del total de latinoamérica (5 instituciones) y 6% del total de los casos.

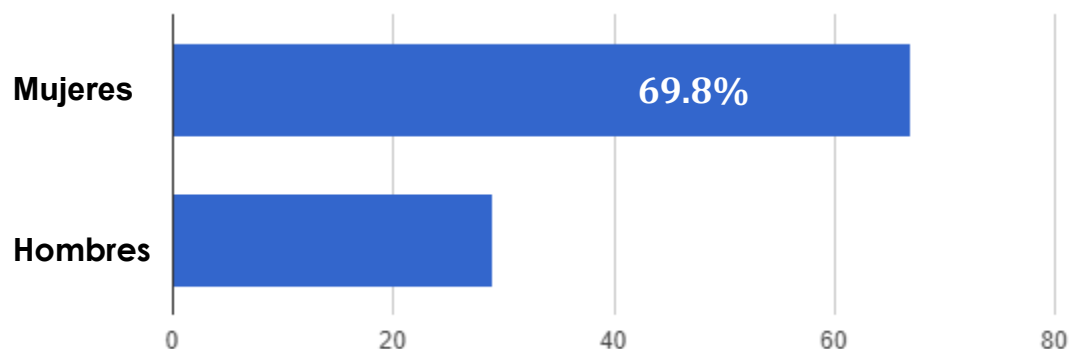
Los centros con más afiliación en Estados Unidos incluyeron el Hospital Johns Hopkins, Hospital Cleveland Clinic y Hospital de la Universidad de Pittsburgh. Los centros con más afiliación internacional fueron el Instituto de posgrado de educación médica e investigación de la India, Hospital Apollo Gleneagles de India, el instituto asiático de gastroenterología de India, la Universidad de ciencias de la salud de Lituania y el Hospital Universitario “José Eleuterio González” de México.

Los resultados internacionales muestran una población con edad media de 50 años, formada por hombres en un 52.5%. La etiología biliar ocupa el primer lugar con un 45.3%. Llama la atención que en Latinoamérica, dicha etiología ocupa también el primer lugar, con un porcentaje excepcionalmente alto de 74.8%. En aquellos pacientes con etiología biliar,

la realización de CPRE se llevó a cabo en un 28.7% de los pacientes de la población mundial, sin embargo, en Norteamérica alcanzó hasta un 60%. La colecistectomía se realizó en un mismo internamiento en más de la mitad de los pacientes (58.2%) en Latinoamérica y en la población total solamente en un 38.5%. Es interesante observar que la obesidad estuvo presente en el 28% de los pacientes, sin embargo en Estados Unidos, la población obesa comprendió el 60%. La pancreatitis fue leve en la mayoría de los casos, con un 65.1%, moderada 22.1% y severa en 12.1%. La mortalidad en aquellos pacientes con pancreatitis severa alcanzó un 23.5%, sin embargo, en los centros europeos, alcanzó un 47.9%. El tiempo medio de hospitalización fue de 11 días.

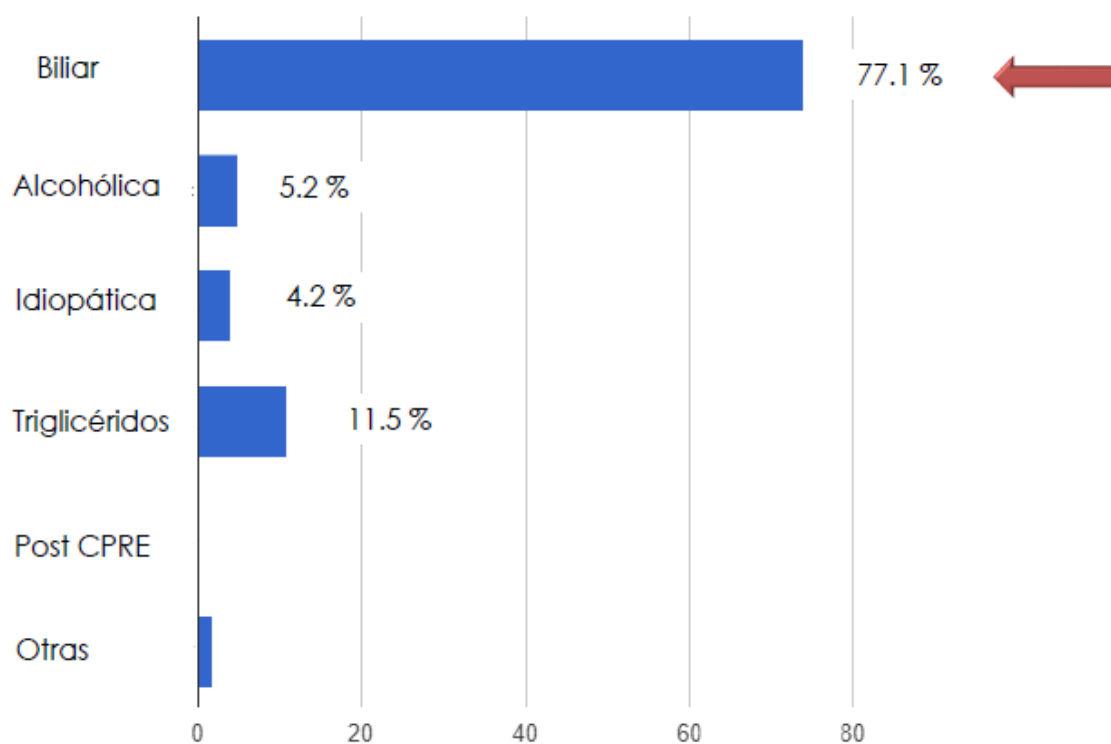
En cuanto a los resultados locales, observamos que la edad media de nuestra población fue de 35 años. En cuanto al género, observamos que la mayor parte de nuestra población se conformó por mujeres con un 69.8%.

Gráfico 1.- Porcentaje según género



En cuanto a la etiología, en la población del Hospital Universitario, la mayor parte de los casos de PA tuvieron etiología biliar.

Gráfico 2.- Etiología de la PA en porcentaje



Aquellos pacientes con etiología biliar, fueron sometidos a CPRE solamente en un 16.7%, además, la colecistectomía en el mismo internamiento se observó en la mayoría de los pacientes, con un 73.7%.

Gráfico 3.- Porcentaje de pacientes con PA biliar sometidos a CPRE

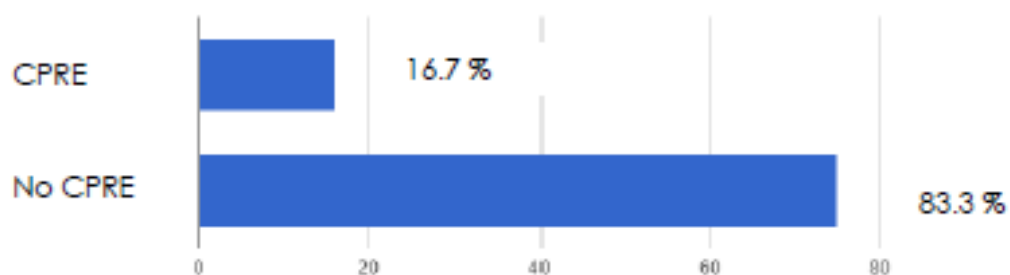
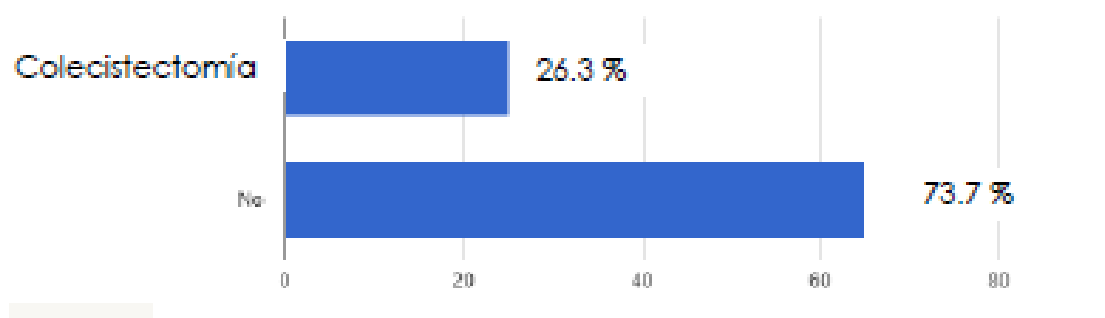
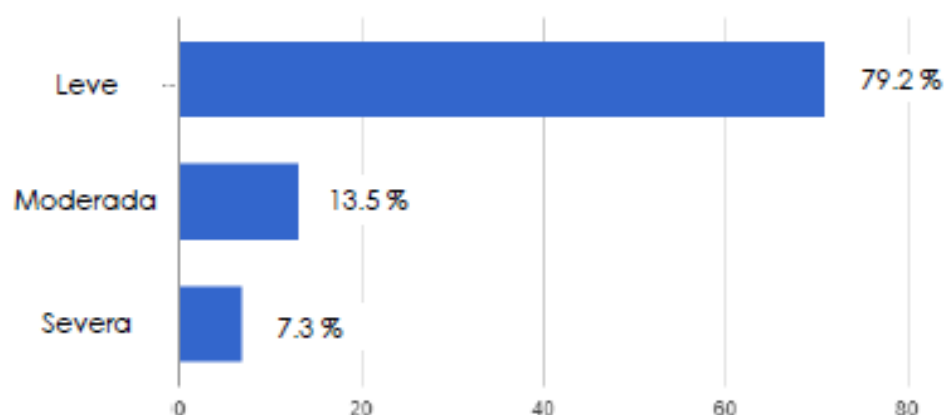


Gráfico 4.- Porcentaje de pacientes con PA biliar sometidos a Colectomía en el mismo internamiento



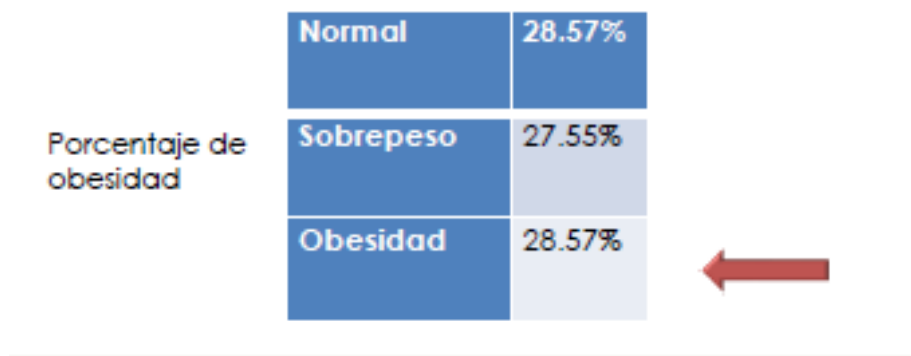
En cuanto a la severidad de la PA, la mayor parte de la población presentó un cuadro leve, abarcando el 79.2%, moderada en un 13.5% y severa en 7.3%.

Gráfico 5.- Porcentaje según gravedad de la PA



Según el IMC, la población presentó un porcentaje de obesidad de 28.57% siendo el mismo porcentaje que aquellos con IMC normal. Los pacientes con sobrepeso conformaron un 27.55%.

Gráfico 5.- Porcentaje de pacientes según su IMC



CAPITULO 7

DISCUSIÓN

Hay muchos ejemplos de colaboraciones internacionales que han contribuido a expandir el conocimiento de la PA. 2 grupos diferentes, el Grupo de clasificación de la PA (AP Classification Working group) y la Alianza para la Investigación y Educación de la Pancreatitis a través de las Naciones (Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance –PANCREA-), han desarrollado recientemente 2 clasificación de severidad que han cambiado el entendimiento actual de la PA.(41, 42) Por décadas, expertos en todo el mundo en el campo de estudio del páncreas han intentado reunir y proponer recomendaciones para el manejo de los diferentes aspectos de la PA.(20, 26, 43) Sin embargo, con sólo pocas excepciones, las colaboraciones internacionales no han originado estudios prospectivos o investigaciones controladas y aleatorizadas.(44)

Construyendo un registro internacional prospectivo de pacientes con PA bien caracterizados es el primer paso para llegar a la meta de mostrar los diferentes aspectos de la PA en todo el mundo y avanzar en el manejo de esta enfermedad. Esta estrategia proveerá información en las necesidades de cuidado, terapias y resultados en la práctica real. Las ventajas de un enfoque internacional incluye una población más amplia en un menor período de tiempo. Hemos establecido la facilidad de colaboración entre 21 centros

de varios continentes. Los investigadores académicos, tendrán la posibilidad de utilizar la base de datos como una herramienta poderosa para responder cuestiones clínicas.

La conducción de ensayos prospectivos, aleatorizados a gran escala puede ser tedioso y caro. Consecuentemente, debido a ambos, el costo y la regulación, muchas nuevas y existentes intervenciones para PA no han sido suficientemente evaluadas y los ensayos más importantes, han incluido un número limitado de participantes de algunas áreas geográficas. Los ensayos clínicos aleatorizados basados en registros, se han convertido en herramientas poderosas para incrementar la eficiencia y la costo-efectividad de dichos ensayos. Al incluir un módulo de aleatorización en el registro prospectivo, con inclusión no selectiva y consecutiva, características importantes de los ensayos clínicos pueden combinarse con la eficiencia de un registro clínico y prospectivo. Los beneficios de ligarse a un registro deben incluir, la capacidad de identificar pacientes elegibles, poblaciones más grandes, seguimiento a largo plazo y bajo costo. Además, desarrollar un registro puede contribuir la infraestructura dentro de los centros participantes para la identificación temprana de los pacientes con PA.

Lo que sabemos hasta hoy, es que este es el primer registro prospectivo de pacientes adultos con PA. No hay experiencia previa de la realización de ensayos clínicos en este tipo de registros. Por lo tanto, nuestra

plataforma puede servir como una estrategia novedosa para trasladar terapias nuevas, descubrir nuevos biomarcadores para la predicción de severidad y crear un banco internacional de información genómica.

Sin embargo, APPRENTICE tiene limitaciones. En primer lugar, la diferente distribución de las etiologías entre continentes es difícil de interpretar en los datos preliminares. Esto puede ser una consecuencia de diferencias intrínsecas en la demografía y factores de riesgo entre poblaciones. Los sesgos en selección y referencia también son posibles ya que reclutamos pacientes de centros de tercer nivel. La inclusión consecutiva es retadora, especialmente en centros que no tienen un método automático y bien establecido para identificar pacientes con PA durante la admisión hospitalaria. Por lo tanto, la distribución de etiologías vista en nuestra cohorte puede no coincidir la distribución de todos los pacientes admitidos a cada sitio durante el periodo de estudio y nuestra cohorte puede representar una muestra aleatoria de pacientes con PA en nuestra práctica, en lugar de una cohorte longitudinal verdadera.

La validación de la cohorte APPRENTICE será necesaria para la interpretación de reportes futuros. Otra consideración importante, es que aunque los cuestionarios se refinaron por expertos durante la fase piloto, pueden no capturar algunos factores importantes, resultados o detalles. La

recolección de la información en una base electrónica, la cual se realiza por diferentes personas, puede ser problemática.

Nuestra experiencia en el Hospital Universitario ha sido exitosa y se ha llevado a cabo según las normativas expuestas por el grupo iniciador de APPRENTICE. Hemos logrado permanecer como uno de los centros con mayor inclusión de pacientes en latinoamérica y con más actividad. Nuestra participación ha sido catalogada como trascendente por parte del equipo organizador y hemos creado una magnífica relación con varias instituciones de prestigio internacional. Consideramos que es fundamental continuar con el proyecto y seguir aportando para incrementar la base de datos. Además de la propuesta que hemos realizado a los organizadores para validar el score de Harmless (anexo 3), hemos contribuido con más de 100 muestra de suero para estudios genómicos o proteonómicos que sean útiles en proyectos futuros.

En los resultados mostrados pudimos observar como la mayoría de nuestra población se trata de pacientes con etiología biliar, lo que viene a favor de la epidemiología de dichas enfermedades que suele ser invariablemente más frecuente en individuos con raíces hispano-nativo americanas. La patología biliar es un problema frecuente en nuestra población y probablemente sea necesario realizar investigaciones más profundas que puedan ayudar a descubrir los factores de riesgo modificables

de dicha patología. Estamos obligados por lo tanto, a incrementar los recursos destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de dichas condiciones.

El sexo femenino fue mucho más afectado en nuestra población, a diferencia de la mundial lo cual va acorde a la mayor prevalencia de patología de vías biliares en dicho sexo. La edad media de 35 años nos muestra como la PA puede significar grandes despilfarros en recursos económicos, pues se trata de población en edad económicamente activa.

La realización de CPRE en proporción más baja que la población total puede significar varias cosas. En primer lugar, el Hospital Universitario es un centro con gran experiencia en la realización de dicho procedimiento y en el tratamiento de una cantidad importante de pacientes con patología biliar siendo centro de referencia. La necesidad de CPRE se decide individualmente en cada paciente y se utilizan los criterios más actualizados junto con la aprobación directa de un especialista experto en dicha área. Creemos que al ser una institución con gran conocimiento en patología biliar, puede originar un sesgo en la interpretación de los datos. Habría que hacer la diferenciación entre los diferentes Hospitales, para deducir el tipo de criterios que se utilizan para decidir la realización o no de la CPRE.

La gran cantidad de pacientes con PA leve, puede considerarse un reflejo tanto de ser una población joven con pocas comorbilidades, como asociarse con la etiología biliar, la cual se caracteriza por tener un curso benigno la mayoría de las ocasiones. Existe un sesgo en nuestra población, ya que no contamos con suficientes pacientes con pancreatitis grave, lo que puede alterar el análisis de los datos. Es necesario continuar con la recolección de pacientes y probablemente, definir si será necesario incrementar la población requerida de pancreatitis graves o hacer un subgrupo para estudiar estos casos, pues son los que más se beneficiarían de la detección e intervención médica temprana y oportuna ya que son pacientes con alta mortalidad y pocos tratamientos específicos para mejorar su evolución.

CAPÍTULO 8

CONCLUSIONES

APPRENTICE ha demostrado ser una colaboración internacional efectiva para conectar a diferentes continentes y expertos, en el estudio de la PA.

En el Hospital Universitario hemos logrado captar una cantidad considerable de casos y con esto, hemos mantenido comunicación activa con grandes expertos en centros de referencia de PA, lo que puede significar nuevas oportunidades para mejorar como institución.

La plataforma REDCap en nuestra institución, ha sido un recurso muy útil para recolectar información, constituyendo además una herramienta de comunicación con diferentes instituciones a nivel internacional. El ingreso de nuestro Hospital al consorcio REDCap debería de ser considerado.

CAPÍTULO 9

ANEXOS

9.1 Score de APACHE II

Puntuación APACHE II																	
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4								
Temperatura rectal (°C)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30								
Pres. art. media (mmHg)	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50								
Frec. cardíaca (lpm)	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40								
Frec. respiratoria (rpm)	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6								
Oxigenación																	
Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2)	499	350-499	200-349		>200												
Si FiO2 ≤ 0.5 (PaO2)					<70	61-70		56-70	<56								
pH arterial	>7,9	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15								
Na plasmático (mmol/L)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111								
K plasmático (mmol/L)	>6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5								
Creatinina* (mg/dL)	>3,4	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6										
Hematocrito (%)	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20								
Leucocitos (x1000)	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1								
Suma de puntos																	
Total APS																	
15- GSC																	
Enfermedad crónica			Edad														
Preoperatorio programado	2	≤ 44	0	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Puntos APS (A)</th> <th>Puntos GCS (B)</th> <th>Puntos edad (C)</th> <th>Puntos enf. previa (D)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enf. previa (D)				
Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enf. previa (D)														
		45-64	2														
		55-64	3														
		65-74	5														
		≥75	6														
Preoperatorio urgente o médico	5																
Total de puntos APACHE II A+B+C+D = _____																	

ANEXOS

9.2 Puntaje de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

Criterios
Temperatura > 38°C ó < 36 °C
Frecuencia cardiaca > 90 latidos por min
Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por min o PaCO ₂ < 32 mmHg
Leucocitos > 12,000 mm ³ / o > 10 % de las formas inmaduras

ANEXOS

Primera propuesta de investigación del Hospital Universitario “José Eleuterio González” para validarla en la base de datos APPRENTICE.

VALIDATION OF THE HARMLESS SCORE FOR DISCRIMINATION OF LOW VS HIGH RISK PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

Mendoza-García, Alejandra Gabriela MD
Gastroenterology and Digestive Endoscopy Fellow,
Hospital Universitario “José Eleuterio González”, Monterrey, N.L., México.

González –González, José Alberto MD
Professor of Gastroenterology and Advanced Digestive Endoscopy
Hospital Universitario “José Eleuterio González”, Monterrey, N.L., México.

Introduction

Most patients with acute pancreatitis have a low risk profile making them less likely to develop complications or death. Only approximately 15 to 25% of these patients present severe acute pancreatitis. It is important to differentiate high vs low risk individuals for multiple reasons, including the optimization of hospital resources and the timely aggressive treatment in those with a high risk profile. We consider our recollected data from the APPRENTICE study numerous and appropriate to validate scores for discriminating such subjects.

Objective

To validate a known score to discriminate high vs low risk patients.

Material and methods

With the data of “Acute pancreatitis patient registry to examine novel therapies in clinical experience (APPRENTICE). An international multicenter consortium for the study of acute pancreatitis”, we propose to apply the Harmless score, which takes into account three

parameters: the level of hematocrit, creatinine and abdominal exploration, and validate it as a short and easy tool to detect high vs low risk subjects. Furthermore, it is useful to analyze which other variables are associated with a worst prognosis, including geographic differences. Moreover we hypothesize that supra abnormal BMI levels and occurrence of pleural effusion in the first 48 hours are associated with worse outcomes in acute pancreatitis.

CAPÍTULO 10

BIBLIOGRAFÍA

1. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006;33(4):323-30.
2. Goldacre MJ, Roberts SE. Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7454):1466-9.
3. Munigala S, Yadav D. Case-fatality from acute pancreatitis is decreasing but its population mortality shows little change. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2016;16(4):542-50.
4. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1731-41.e3.
5. Gukovsky I, Pandol SJ, Mareninova OA, Shalbueva N, Jia W, Gukovskaya AS. Impaired autophagy and organellar dysfunction in pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27 Suppl 2:27-32.
6. Gaisano HY, Lutz MP, Leser J, Sheu L, Lynch G, Tang L, et al. Supramaximal cholecystokinin displaces Munc18c from the pancreatic acinar basal surface, redirecting apical exocytosis to the basal membrane. *The Journal of clinical investigation*. 2001;108(11):1597-611.
7. Dawra R, Sah RP, Dudeja V, Rishi L, Talukdar R, Garg P, et al. Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;141(6):2210-7.e2.
8. Lerch MM, Saluja AK, Runzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology*. 1993;104(3):853-61.
9. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Archives of internal medicine*. 2008;168(6):649-56.
10. Apte MV, Wilson JS, McCaughan GW, Korsten MA, Haber PS, Norton ID, et al. Ethanol-induced alterations in messenger RNA levels correlate with glandular content of pancreatic enzymes. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1995;125(5):634-40.
11. Tiscornia OM, Celener D, Perec CJ, De Lehmann ES, Cresta M, Dreiling DA. Physiopathogenic basis of alcoholic pancreatitis: the effects of elevated

cholinergic tone and increased "pancreon" ecbolic response to CCK-PZ. The Mount Sinai journal of medicine, New York. 1983;50(5):369-87.

12. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. Gastroenterology clinics of North America. 1990;19(4):783-91.
13. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD, 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. The American journal of gastroenterology. 1995;90(12):2134-9.
14. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. Journal of clinical gastroenterology. 2014;48(3):195-203.
15. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. Clinical endoscopy. 2012;45(3):305-12.
16. Bradley EL, 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960). 1993;128(5):586-90.
17. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. Gut. 2005;54 Suppl 3:iii1-9
18. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Critical care medicine. 1985;13(10):818-29.
19. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. Lancet (London, England). 2005;365(9453):63-78.
20. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]. 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
21. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2011;9(8):710-7.e1.
22. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. Gastroenterology. 2009;137(1):129-35.
23. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]. 2002;2(2):104-7.

24. Whitcomb DC, Muddana V, Langmead CJ, Houghton FD, Jr., Guenther A, Eagon PK, et al. Angiopoietin-2, a regulator of vascular permeability in inflammation, is associated with persistent organ failure in patients with acute pancreatitis from the United States and Germany. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(10):2287-92.
25. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrutia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(7):Cd009179.
26. Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2012;36(3):284-91.
27. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *The British journal of surgery*. 2009;96(3):267-73.
28. Wu BU, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2008;135(3):816-20.
29. Vege SS, Atwal T, Bi Y, Chari ST, Clemens MA, Enders FT. Pentoxifylline Treatment in Severe Acute Pancreatitis: A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2015;149(2):318-20.e3.
30. Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (nonnecrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;190(3):643-9.
31. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, McMahon MJ, Neoptolemos JP, McKay C, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut*. 2001;48(1):62-9.
32. Durr HK, Maroske D, Zelder O, Bode JC. Glucagon therapy in acute pancreatitis. Report of a double-blind trial. *Gut*. 1978;19(3):175-9.
33. Buchler M, Malfertheiner P, Uhl W, Scholmerich J, Stockmann F, Adler G, et al. Gabexate mesilate in human acute pancreatitis. German Pancreatitis Study Group. *Gastroenterology*. 1993;104(4):1165-70.
34. Uhl W, Buchler MW, Malfertheiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut*. 1999;45(1):97-104.
35. Schneider L, Jabrailova B, Soliman H, Hofer S, Strobel O, Hackert T, et al. Pharmacological cholinergic stimulation as a therapeutic tool in experimental necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2014;43(1):41-6.

36. Yildirim AO, Ince M, Eyi YE, Tuncer SK, Kaldirim U, Eroglu M, et al. The effects of glycyrrhizin on experimental acute pancreatitis in rats. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17(22):2981-7.
37. Gulcubuk A, Haktanir D, Cakiris A, Ustek D, Guzel O, Erturk M, et al. Effects of curcumin on proinflammatory cytokines and tissue injury in the early and late phases of experimental acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2013;13(4):347-54.
38. Lampropoulos P, Lambropoulou M, Papalois A, Basios N, Manousi M, Simopoulos C, et al. The role of apigenin in an experimental model of acute pancreatitis. *The Journal of surgical research*. 2013;183(1):129-37.
39. Afghani E, Pandol SJ, Shimosegawa T, Sutton R, Wu BU, Vege SS, et al. Acute Pancreatitis-Progress and Challenges: A Report on an International Symposium. *Pancreas*. 2015;44(8):1195-210.
40. Gukovskaya AS, Pandol SJ, Gukovsky I. New insights into the pathways initiating and driving pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2016.
41. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
42. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Levy P, Maravi-Poma E, Petrov MS, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Annals of surgery*. 2012;256(6):875-80.
43. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2002;2(6):565-73.
44. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Archives of internal medicine*. 2011;171(7):669-76.

CAPÍTULO 11

RESÚMEN AUTOBIOGRÁFICO

Nací en Chihuahua, Chihuahua el día 4 de Diciembre de 1984. Ingresé al Colegio Gil Esparza de dicha ciudad en el año de 1990 para realizar la preparación primaria, egresando en el año de 1996. Inmediatamente después, ingresé a la Escuela Secundaria Técnica No. 2 graduándome en el año de 1999. Para realizar la preparatoria, ingresé al Colegio de Bachilleres Plantel No. 1 de la Ciudad de Chihuahua donde egresé el año 2002 y posteriormente comencé mi preparación profesional en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Chihuahua, graduándome cinco años después en el año 2007. Como parte de mi formación médica, realicé mi año de Internado de Pregrado en el Hospital General de Zona No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de Chihuahua y al término de éste, inicié mi Servicio Social en el Centro de Salud Rural de la comunidad de Santa María de Cuevas, en el municipio de Belisario Domínguez del estado de Chihuahua, concluyendo en agosto del 2011. Realicé mi examen profesional en Marzo del 2010 y obtuve mi título como Médico Cirujano y Partero en dicho año. Presenté el Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas en septiembre del 2010 y obtuve un lugar para ingresar al Hospital Universitario “José Eleuterio González” e iniciar mis estudios de Posgrado. Inicié mi especialización en Medicina Interna el 2011, concluyendo el 2014. Me

certifiqué por parte del Colegio Mexicano de Medicina Interna y actualmente estoy concluyendo mi subespecialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, también por parte del Hospital Universitario “José Eleuterio González”.